

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 248

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

OSTEOMALACIE
et déficit
Isolé en Immunoglobuline A

par

M. Tuong Quan TRAN

Né le 28 Juin 1948 à HANOÏ - Vietnam -

Présentée et Soutenue Publiquement le **12 NOV. 1975**

Président: Monsieur le Professeur A. VALLA

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° _____

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

OSTEOMALACIE
et déficit
Isolé en Immunoglobuline A

par

M. Tuong Quan TRAN

Né le 28 Juin 1948 à HANOÏ - Vietnam -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: Monsieur le Professeur A. VALLA

S.P.E.P.S.C.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND SURGERY

18

18

THESE

UNIVERSITY OF MEDICINE AND SURGERY





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PEBLINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

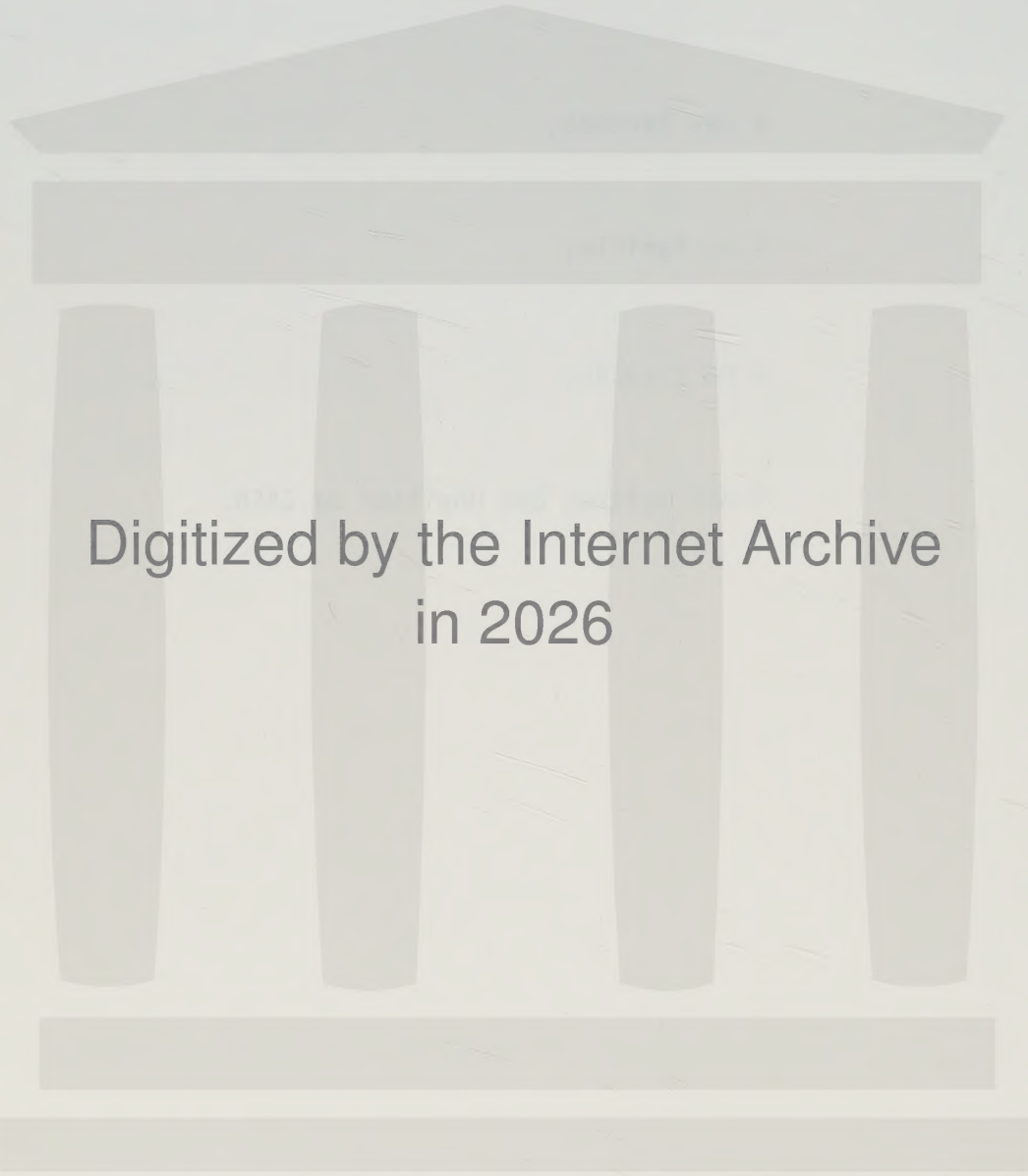
MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A mes Parents,

A ma famille,

A ma fiancée,

A mes maîtres des Hôpitaux de CAEN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0010

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur VALLA André,

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

En témoignage de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU Gérard,

qui a bien voulu me confier ce travail et me prodiguer son aide et ses conseils avec bienveillance.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé VERWAERDE,

qui a bien voulu me conseiller tout au long de ce travail.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur LANIECE

qui a bien voulu juger ma thèse.

En témoignage de ma profonde gratitude.

OSTEOMALACIE ET DEFICIT ISOLE EN

IMMUNOGLOBULINE A

P L A N

- INTRODUCTION

- OBSERVATION

- SYNDROME DE MALABSORPTION

I - Classification

II - Rappel clinique du syndrome de malabsorption

III - Malabsorption et déficits immunitaires.

- LES DEFICITS IMMUNITAIRES

1 - Classification des syndromes de déficits immunitaires primitifs

2 - Les déficits en IgA

. L'IgA sérique

. L'IgA sécrétoire

. Leurs rôles physiopathologiques

. La muqueuse gastro-intestinale et son rôle dans l'immunité

3 - Les syndromes de carences isolés en IgA

. Classification

. Les syndromes digestifs avec déficiences en IgA

. Syndrome de CRABBE

. Syndrome de CATTAN

. Commentaire

. Physiopathologie

- CONCLUSION.

INTRODUCTION

- Depuis la description princeps de BRUTON en 1952, le cadre des déficits globaux ou sélectifs en immunoglobulines a été progressivement précisé.

- Les différentes observations rapportées ont permis de mettre en évidence l'extrême polymorphisme clinique de ces affections. En effet, ces carences immunitaires peuvent être associées et/ou se révéler par des entéropathies avec malabsorption, des anémies, des maladies auto-immunes, diverses manifestations rhumatologiques à type de polyarthrite chronique séro négative ou de syndrome ostéomalacique.

- La faible fréquence de l'association d'un déficit sélectif en immunoglobuline A avec une diarrhée chronique révélée par une ostéomalacie nous a amenés à rapporter l'observation d'une malade hospitalisée dans le service du Professeur LOYAU.

- A propos de cette observation seront envisagés tout d'abord les malabsorptions et leur association aux déficits immunitaires, puis le cadre nosologique de l'atrophie villositaire associée à une carence isolée en IgA sera précisé, enfin le rôle des IgA sériques et sécrétoires et le lien qui les unit aux troubles digestifs, essentiellement l'atrophie villositaire, en fonction des différentes hypothèses physiopathologiques proposées jusqu'ici.

OBSERVATION

Madame LEM. Hel., 61 ans, commerçante retraitée, est admise en décembre 1974 dans le service du Professeur LOYAU pour des douleurs des membres.

Syndrome osseux :

Les douleurs sont apparues en juillet 1972. D'abord rachidiennes, elles avaient conduit à l'éventualité d'une maladie de KAHLER devant une anomalie radiographique de la cinquième vertèbre lombaire et une vitesse de sédimentation accélérée à 100 à la première heure. Mais ce diagnostic ne fut pas confirmé par l'électrophorèse. Les douleurs s'étendirent progressivement à la ceinture pelvienne. En septembre 1974 elles atteignent les membres supérieurs et la ceinture scapulaire nécessitant l'hospitalisation.

Lors de son admission la malade accuse des douleurs osseuses généralisées. Celles-ci sont spontanées et majorées par la palpation de la face externe du radius, de la clavicule droite, de l'épine de l'omoplate gauche, de l'os iliaque, des apophyses épineuses et niveau des côtes. On constate par ailleurs, une asthénie importante, associée à un amaigrissement de 15 kg.

Cette atteinte sévère de l'état général confinait la malade chez elle depuis deux mois ; le reste de l'examen clinique est normal : on ne trouve pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie, ni de masse abdominale palpable, la palpation des seins est normale.

Devant ce tableau clinique se pose le diagnostic d'ostéomalacie qui sera confirmé par les examens complémentaires :

1°/ Les clichés radiologiques montrent une augmentation diffuse de la transparence des fûts fémoraux, une déformation du bassin (le détroit supérieur est en forme de coeur de carte à jouer), des fractures des 2, 3 et 4èmes côtes, un aspect cunéiforme de la 4ème vertèbre lombaire, de petites lacunes au niveau du crâne, une lacune au niveau de la 1ère phalange du 3ème doigt de la main droite, deux lacunes sur le 1/3 supérieur du cubitus gauche, une fracture du 1/3 inférieur du cubitus droit, une lacune sur le 1/3 supérieur du radius gauche.

2°/ Les examens biologiques révèlent une perturbation du métabolisme phosphocalcique :
une hypocalcémie à 75 mg/l, une phosphorémie à 29 mg/l, une calciurie à 46 mg/24 h, une phosphaturie à 0,51 g/24 h et phosphatases alcalines augmentées à 1 025. Un dosage fait de la parathormone montre un taux circulant de l'hormone immunoréactive dans les limites de confiance (Pr MILLAUD).

3°/ Une biopsie de la crête iliaque est faite dont voici le compte-rendu (Pr ROUSSELOT) :

"En raison des circonstances techniques, il n'est possible d'étudier la biopsie osseuse sans décalcification. Sur la coupe en technique ordinaire, la structure osseuse est faite de deux corticales aux canaux de HAVERS élargis; et des travées médullaires un peu grêles. Le long de ces travées médullaires existe un aspect plus clair de la bordure, qui pourrait correspondre à un liseré ostéoïde qu'il n'est pas possible d'affirmer. Il existe une activité ostéoblastique nette

et une activité ostéoclastique manifeste évoquant une hyperparathyroïdie secondaire.

En conclusion, l'aspect pourrait être compatible avec une ostéomalacie et une hyperparathyroïdie secondaire 3".

D'autre part, l'interrogatoire note l'existence d'un passé de troubles digestifs.

SYNDROME INTESTINAL :

L'histoire des troubles digestifs débute en 1946 par des épisodes diarrhéiques importants étiquetés à l'époque de "sprue". Cette diarrhée dura environ un an. On notait déjà alors la notion de selles nocturnes authentifiant sans doute le caractère organique de cette diarrhée.

Les troubles du transit s'amendèrent ensuite totalement jusqu'en 1971, date à laquelle un épisode diarrhéique survient, et qui dura un mois. En septembre 1974, la diarrhée réapparaît pour durer trois mois. Devant l'existence de ces troubles du transit, le diagnostic de malabsorption est envisagé pour expliquer l'ostéomalacie.

1/ Outre les troubles du métabolisme phosphocalcique on note :

- une protidémie normale à 87 g/l,
- une anémie à 3 000 000 avec un volume globulaire de 107^{m3},
- une carence folique avec un test de SHILLING normal,
- le test au lactose fut réalisé, mais les résultats sont ininterprétables du fait de l'existence d'un diabète (Mlle DREUX),
- le T. P. est à 100 %.

2/ L'analyse des selles montre une stéatorrhée supérieure à 5 g/24 h, une créatorrhée augmentée. Il n'a pas été fait d'étude bactériologique des selles.

3/ Le transit du grêle n'a pu être effectué en raison de l'état de la malade.

4/ Une biopsie duodénale est faite, dont voici le résultat : "Muqueuse atrophique dans laquelle on ne reconnaît pas de villosités de type duodénal. Les glandes contiennent des glandes de PANETH, d'assez nombreuses cellules mucipares et relativement peu d'entérocytes. Le chorion est fibreux avec infiltrat lymphoplasmocytaire. Pas de signes de malignité, ni d'affection spécifique (Pr ROUSSELOT). Il n'a pas été pratiqué d'étude immunohistochimique du chorion".

SYNDROME IMMUNOLOGIQUE :

Devant une accélération de la vitesse de sédimentation une électrophorèse et une immunoélectrophorèse sont demandées. En voici les résultats :

. Les électrophorèses faites ne montrent pas d'anomalies : albumines 49 %, alpha1 4 %, alpha2 9 %, bêta 11 %, gamma 27 %, rapport SA/SG 1,32.

. Trois immunoélectrophorèses répétées montrent un déficit en IgA avec des IgM augmentées et des IgG à un taux normal. Conclusions du Dr LANIECE : "Aspect de processus inflammatoire non spécifique, et important déficit en IgA sérique. Ce déficit est isolé".

Il est alors demandé une recherche d'IgA salivaire : "Présence d'IgA salivaire . La révélation de diffusion selon OUCHTERLONY confirme l'hypo IgA sérique, la présence d'IgA sécrétoire, celui-ci apparaît à un taux moins élevé que dans la salive des sujets témoins". (Dr LANIECE).

Devant l'anémie importante deux transfusions sanguines aboutirent à deux chocs anaphylactiques. Une recherche d'anticorps anti-IgA est demandée au Dr ROPARS : "Recherche d'anticorps antiglobulines (technique utilisée : hémagglutination passive) Anticorps anti-IgA à spécificité de classe".

Autres examens :

- . Recherche de cellules de HARGRAVES négative,
- . Test au latex négatif, réaction de Waaler Rose inférieure à 1/4,
- . Recherche d'anticorps anti-ADN est négative,
- . Recherche d'une protéinurie positive à 0,50 g/l non thermosoluble, non précipitable à 50°. Protéinurie banale de type moyennement sélectif.

LE DIABETE

Il est découvert en mars 1972 à l'occasion d'une acido-cétose. Ce diabète insulino-dépendant est très instable et nécessita plusieurs hospitalisations. Dans les antécédents familiaux de la malade on note : une mère décédée d'affection cardiaque, trois frères décédés d'infarctus du myocarde dont l'un était diabétique. A son entrée, la glycémie était à 3,70 g/l. Il n'a pas été fait de recherche d'anticorps anti-cellule à insuline.

Enfin, dans les antécédents personnels de la malade on retrouve :

- . En 1973, une pneumopathie de la base gauche à germes banaux. Cet épisode infectieux est isolé car on ne trouve pas la notion d'infection à répétition en particulier rhinopharyngées et bronchiques.

. En 1974, lors d'une hospitalisation pour équilibrer son diabète, on découvre des opacités micro-nodulaires lobaires supérieures et bilatérales. Devant ces images apicales, la malade est mise au traitement anti-tuberculeux.

L'enquête familiale n'a pas pu être faite.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

L'ostéomalacie nécessite l'administration de vitamine D et de calcium. On constate une nette amélioration des douleurs.

L'anémie impose l'administration d'acide folique.

Quant à la diarrhée, il est décidé de donner un régime sans gluten. Mais pour des raisons techniques, et devant la mauvaise coopération du malade, ce régime est interrompu. La diarrhée n'a pas réapparu.

La malade quitte le service le 4 juillet 1975. Nous n'avons pas fait de biopsie intestinale de contrôle. Nous n'avons pas revu la malade depuis sa sortie.

Au total : Cette malade présente une ostéomalacie secondaire à une malabsorption intestinale par atrophie villositaire totale. D'autre part, il existe un déficit isolé en IgA sérique avec des IgA salivaires diminuées. L'association de ces signes est relativement exceptionnelle. Elle met en évidence l'importance du rôle des IgA au niveau des muqueuses.

LE SYNDROME DE MALABSORPTION

1°/ Le syndrome de malabsorption a des étiologies multiples.
Nous emprunterons à BOCKUS le tableau récapitulant les différentes causes (7).

CLASSIFICATION DES MALABSORPTIONS D'ORIGINE INTESTINALE ET DES ENTEROPATHIES EXSUDATIVES :

1 - Malabsorption d'origine intestinale par :

a/ Anomalies biochimiques :

- . Entéropathie au gluten,
- . Intolérance aux disaccharides,
- . Acanthocytose,
- . Agammaglobulinémie.

b/ Atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse intestinale avec ou sans obstruction lymphatique :

- . Maladie de CROHN,
- . Tuberculose intestinale,
- . Lymphomes intestinaux,
- . Amylose intestinale,
- . Maladie de WIPPLE,
- . Maladies parasitaires.

c/ Réduction de la surface d'absorption.

d/ Modifications de la flore microbienne :

- . Syndrome de l'anse borgne,
- . Sténoses et fistules,
- . Sclérodermie,
- . Diverticulose jéjunale multiple.

e/ Ou action de la flore pathogène :

- . Sprue tropicale,
- . Jéjuno-iléites infectieuses.

f/ Atteintes iatrogènes :

- . Néomycine,
- . Radiothérapie,
- . Médicaments à action antimétabolique.

g/ Modifications de la motricité intestinale et endocrinopathies

- . Vagotomie,
- . Diarrhée avec accélération du transit,
- . Hypothyroïdie,
- . Syndrome de Zollinger Ellison.

h/ Maladies cardiovasculaires :

- . Insuffisance cardiaque,
- . Insuffisance de l'artère mésentérique supérieure.

2 - Exagération de l'excrétion intestinale au cours des entéropathies exsudatives :

a/ Soit essentielle :

- . Lymphangiectasie intestinale.

b/ Soit au cours des maladies cardiovasculaires :

- . Péricardite constrictive,
- . Insuffisance cardiaque congestive.

c/ Soit au cours de nombreuses maladies gastro-intestinales :

- . Maladie de CROHN, de WIPPLE, agammaglobulinémie, lymphomes intestinaux, entéropathies au gluten

2°/ Rappel clinique du syndrome de malabsorption intestinale :
il est caractérisé par un syndrome carentiel et un syndrome intestinal.

. Le syndrome intestinal est fait d'une diarrhée habituelle, parfois intermittente. La stéatorrhée se traduit par des selles volumineuses fétides, non moulées, graisseuses avec un taux de graisses dépassant largement 5 g par jour. Il y a aussi élévation de l'azote fécal.

. Le syndrome carentiel traduit les défauts d'absorption des lipides, des protides, des glucides, des sels minéraux et des vitamines. Il est caractérisé par :

. Une atteinte de l'état général avec amaigrissement
asthénie, anorexie.

. Des oedèmes de carence dus à l'hypoprotidémie.

. Une anémie qui est soit macrocytaire par carence
en vitamine B 12 ou en acide folique, soit microcytaire par sidéropénie,
soit mixte.

. Une carence vitamino-calciqûe en général tardive.

. Des altérations des muqueuses et des téguments :
glossite, stomatite, atrophie gastrique diffuse, poils rares et ongles
cassants.

. Enfin, des troubles divers : baisse du taux sanguin
des protides, du glucose, du potassium, tendance hémorragique, polyurie
nocturne, troubles psychiatriques. Il peut exister une stéatose hépatique.

Les examens complémentaires objectivent la malabsorption :

a/ L'absorption des lipides est insuffisante (défaut d'absorption de la trioléine marquée),

b/ L'absorption des glucides est fortement perturbée comme le montre l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée. La malabsorption de lactose est un signe précoce de disparition de la lactase intestinale. Le test au D xylose est plus partivement perturbé.

c/ Le test de SCHILLING le dosage du F.I.G.L.U sont plus ou moins perturbés.

d/ L'absorption du calcium, explorée par le bilan calcique, la mesure directe de l'absorption par le Ca radioactif, est toujours très diminuée. Les épreuves au P 32 montrent une absorption diminuée du phosphore.

e/ L'absorption de la vitamine D3 marquée est toujours réduite de plus de 50 %.

f/ La radiographie du grêle montre des aspects dits de grêle fonctionnel avec éparpillement de la baryte, disparition ou hypertrophie des plis muqueux et un ralentissement du transit avec stagnation dans l'iléon.

g/ La biopsie du grêle (jéjunale) montre une atrophie villositaire, une altération des cellules épithéliales de surface (muqueuse en plateau, atrophie de la bordure en brosse), prolifération anormale des cellules à mucus, infiltration discrète de la sous-muqueuse par des cellules lymphoplasmocytaires.

3°/ Malabsorption et déficits immunitaires :

Parmi les différentes causes de diarrhée avec malabsorption, les déficits en immunoglobulines sont relativement rares. GITLIN apprécie à 20 % la fréquence d'une telle association (24). D'autres auteurs (3) l'estiment à 50 %. Ces deux fréquences s'évaluent en fonction des déficits immunologiques. C'est dire que les diarrhées sont relativement fréquentes dans les carences immunitaires.

Dans le cadre plus restreint des carences isolées en IgA, AMMAN et HONG (1) notent huit cas de syndrome coeliaque sur 100. La fréquence est donc nettement plus faible.

L'expression de la malabsorption et son importance sont variables selon le type de carence immunitaire. Selon HUET et collaborateurs, on peut décrire quatre groupes (32) selon le déficit et l'atteinte villositaire. Ainsi :

- . Dans les carences isolées en IgA avec atrophie villositaire totale, la malabsorption est biologiquement constante et souvent globale, mais elle peut être discrète, voire intermittente.

- . Dans les carences isolées en IgA avec atrophie villositaire subtotale, la diarrhée entraîne une malabsorption intense et globale retentissant sévèrement sur l'état général (10, 27). Chez le malade de HADCHOUEL (27) coexistait une ostéomalacie sévère, chez celle de CATTAN une hypocalcémie marquée (10).

- . Dans les carences globales en immunoglobulines avec muqueuse semblable à celle de la maladie coeliaque, la malabsorption est constante et habituellement massive pouvant aboutir à une ostéopathie décalcifiante et des hypocalcémies.

11

. Enfin, dans le groupe des carences globales avec muqueuse intestinale normale, la diarrhée est chronique, intermittente et hydroélectrolytique. La discrétion de la malabsorption est de règle ne frappant jamais les monosaccharides et la vitamine B 12. Par contre, l'intolérance au lactose est fréquente chez ces malades (21).

DEFICITS IMMUNITAIRES

1 - CLASSIFICATION DES SYNDROMES DE DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF (empruntée à GRISCELLI (25)).

I - Atteinte globale de l'immunité cellulaire et humorale :

- . Agammaglobulinémie avec alymphocytose (GLANZMAN, RINIKER),
- . Agammaglobulinémie sporadique apparamment acquise,
- . Déficit immunitaire et ataxie téléangiectasie (LOUIS, BAR),
- . Déficit immunitaire avec thrombopénie et eczéma (WISKOTT, ALDRICHT),
- . Agammaglobulinémie associée à un thymome (GOOD).

II - Atteinte de l'immunité cellulaire isolée ou très prédominante :

- . Hypoplasie thymique et lymphopénie (NEZELOFF),
- . Aplasie thymique et absence de parathyroïde (DI GEORGE).

III - Atteinte de l'immunité humorale isolée ou très prédominante :

- . Agamma globulinémie liée au sexe (BRUTON),
- . Hypogammaglobulinémie transitoire de la première enfance,
- . Déficits humoraux sélectifs (BARANDUM).

2 - DEFICITS EN IGA :

A - L'IgA SERIQUE :

Le taux de l'IgA sérique est compris entre 2 et 3 mg/ml chez l'adulte, mais ce taux n'est pas identique selon les âges de la vie. En effet, cette immunoglobuline est absente à la naissance, et va croissant avec l'âge pour atteindre le taux définitif dans l'enfance.

La molécule d'IgA sérique a un poids moléculaire de 165 000 et un coefficient de sédimentation de 7S. Plusieurs molécules peuvent se grouper pour former des polymères de 9S, 11S et 13S.

La structure de base est celle de toutes les immunoglobulines avec une chaîne lourde reliée à deux chaînes légères par des ponts disulfures. Cependant, elle comporte certaines particularités :

- . Les chaînes lourdes, dites alpha, sont caractérisées par leur poids moléculaire, leur taux élevé en sucres, et leur caractère antigénique.

- . On a décrit deux sous-classes d'IgA en fonction de leurs chaînes lourdes : l'IgA 1 et l'IgA 2.

L'IgA 1 correspond aux chaînes alpha 1 et représente 90 % des IgA sériques.

L'IgA 2 répond aux chaînes alpha 2 et possède des chaînes légères qui sont dimérisées et qui ne sont pas reliées aux chaînes par des ponts disulfures.

B - L'IgA SECRETOIRE :

L'IgA sécrétoire est la principale immunoglobuline des sécrétions salivaires, lacrymales, bronchiques, du liquide gastro-intestinal, et de l'urine où elle joue un rôle important dans l'immunité.

Cette immunoglobuline a un poids moléculaire de 350 000 environ et une constante de sédimentation de 11S.

En effet, elle est formée :

- . de deux molécules d'IgA sérique reliées à
- . d'une protéine, d'une bêta globuline de poids moléculaire 50 000, d'origine épithéliale, dite pièce sécrétoire ou pièce de transport (41).

Son taux dans le liquide intestinal varie entre 5 et 30 mg/ml.

C - LEURS ROLES PHYSIOLOGIQUES

La plupart des recherches ont rapproché les particularités du système IgA de l'existence de phénomènes immunitaires au niveau de la barrière muqueuse.

Il est admis actuellement que les anticorps de structure IgA reconnaissent les antigènes de groupe sanguin, un grand nombre d'antigènes bactériens et viraux (26). Le rôle bactéricide est discuté, car sa capacité à fixer le complément n'est pas admise (35). L'IgA, en outre, pourrait avoir une fonction opsonisante et peut être de protection de la muqueuse en association avec les lisozymes (12).

C'est au niveau des muqueuses que les IgA sécrétoires jouent un rôle important. BELLANTI (4) a démontré que dans beaucoup d'infections, notamment celles de l'arbre bronchique, les anticorps locaux de type IgA jouent un rôle plus important que les anticorps sériques. Il est remarquable que certaines stimulations par voie orale (poliomyélite, infections à shigella) font électivement apparaître des anticorps de type IgA, alors que la stimulation par voie générale fait apparaître des anticorps de type IgG (12), ce qui semble assigner à l'IgA un rôle privilégié dans les défenses locales au niveau des barrières muqueuses.

D - LA MUQUEUSE GASTRO-INTESTINALE ET SON ROLE DANS L'IMMUNITE :

Les études immunohistochimiques de CRABBE (14) ont montré la très nette prédominance au niveau du chorion de la muqueuse intestinale des plasmocytes sécrétant les immunoglobulines A. En effet, ils représentent plus de 80 % de toutes les cellules contenant des immunoglobulines. Les plasmocytes à IgG sont peu nombreux (moins de 5 %) et les plasmocytes à IgM légèrement plus abondants (12 %). Les comptages

cellulaires ont montré la grande densité en plasmocytes de la muqueuse duodéno-jéjunale, qui peut atteindre plusieurs centaines de milliers de cellules par mm³ (14). La sécrétion de l'IgA est probablement considérable (15); et des études ont montré que sa source est dans les plasmocytes locaux et très accessoirement dans le plasma (18). On a des raisons de penser que les plasmocytes intestinaux alimentent, non seulement les sécrétions digestives, mais encore le plasma (14). En effet, chez le chien, la lymphe mésentérique est plus riche en IgA que le sérum (42). D'autre part, cette immunoglobuline ne se trouve pas que dans les cellules lymphoplasmocytaires. Elle semble exister également au niveau de l'apex de certaines cellules épithéliales et peut être au niveau des cellules à gobelet de l'intestin (12).

Le passage de l'IgA du chorion vers la lumière intestinale semble se faire de la manière suivante (41) :

L'IgA 11S serait sécrétée par les plasmocytes du chorion. Le dimère s'associerait ensuite à la pièce sécrétoire d'origine épithéliale ou provenant des cellules à gobelet et filtrerait soit à travers les entérocytes soit entre deux cellules adjacentes vers la lumière intestinale. Le mécanisme déclenchant la sécrétion d'IgA sécrétoire reste encore inconnu. Certains antigènes ou fractions antigéniques pourraient franchir la barrière intestinale et stimuler les plasmocytes du chorion (12). Cette stimulation se ferait d'une manière globale et le type de la réponse (IgA ou IgM) serait fonction de l'antigène, de l'intensité et de la durée de l'aggression (12).

3 - LES SYNDROMES DE CARENCE ISOLEE EN IGA

I - HOBBS (30) sur 11 000 malades note un cas de déficit en IgA sur 500. Soixante neuf des malades avec un tel déficit présentaient une symptomatologie en rapport avec celle qu'il a figuré dans le type IV de sa classification des dysglobulinémies :

- sous groupe 0 : sujets sains
- sous groupe A : ataxie télengiectasique,
- sous groupe B : affections récidivantes,
 - thrombopénie par hypersplénisme,
 - malabsorption avec stéatorrhée,
 - maladies auto-immunes,
 - thyro-toxicose,
- sous groupe C : (avec augmentation des IgM) :
 - affections récidivantes avec splénomégalie,
 - hypersplénisme et lymphadénopathie,
 - hypersplénisme avec anémie hémolytique,
 - thrombocytopénie.

II - LES SYNDROMES DIGESTIFS AVEC DEFICIENCE EN IgA :

L'association de troubles digestifs est signalée fréquemment au cours des déficits en IgA.

Ce sont essentiellement des diarrhées intermittentes avec ou sans syndrome de malabsorption (1). Plusieurs syndromes ont été isolés : celui de CRABBE et HEREMANS, celui de CATTAN et DEBRAY.

- SYNDROME DE CRABBE

Décrit en 1966 pour la première fois, en voici le résumé (17) :

. La malade âgée de 59 ans, est hospitalisée pour une malabsorption découverte à la suite d'une ostéomalacie.

En 1963, un essai de correction de la stéatorrhée par des extraits pancréatiques s'est révélé sans effets.

L'examen clinique montrait un oedème malléolaire et un ballonnement intestinal.

Biologiquement, on constate :

- une anémie à 3 480 000
- une calcémie à 85 mg/l,
- une phosphorémie à 41 mg/l,
- à six reprises les immuno-électrophorèses montrèrent un déficit complet et isolé en IgA.

Les biopsies du grêle montrèrent une atrophie villositaire totale avec un chorion abondamment infiltré en lymphocytes et un nombre de plasmocytes à IgA fortement réduit.

Le régime sans gluten fut institué durant six mois, entraînant une amélioration des lésions muqueuses.

Depuis cette description princeps, dix huit cas ont été rapportés plus ou moins complètement (2, 6, 8, 13, 16, 22).

En 1972, MODIGLIANI et collaborateur ont rapporté trois nouveaux cas (37).

Ce syndrome est donc relativement exceptionnel.

L'âge des malades au moment du diagnostic varie entre 27 et 61 ans (17, 37). CRABBE a cependant rapporté le cas d'un enfant (15). La malade présentée ici est âgée de 61 ans.

Dans tous les cas où le sexe est mentionné, on note une nette prédominance de femmes, soit neuf malades de sexe féminin sur onze cas décrits.

Les signes révélateurs sont variables. Dans la majorité des cas, c'est la diarrhée qui attire l'attention. Parfois, l'affection se révèle par une ostéomalacie ou une anémie macrocytaire (17, 37).

Dans ce groupe de malades, on ne note pas d'antécédents d'infections rhino-pharyngées ou bronchiques à répétition, bien que de tels accidents soient fréquents au cours des carences en IgA sans malabsorption (30).

La diarrhée précède généralement de plusieurs années l'apparition des premiers signes de carence. Dans deux cas les troubles du transit remontaient à l'enfance (15).

Cette diarrhée peut prendre divers aspects : tantôt les selles sont grasses, pâteuses et luisantes, tantôt elles sont simplement molles, sans autres caractères particuliers, parfois ce ne sont que des selles très liquides. Elles ne contiennent jamais de sang, ni de pus. Cette diarrhée est intermittente et n'attire pas l'attention des malades, ce qui explique le retard du diagnostic. L'examen des selles montre : une stéatorrhée supérieure à 5 g/24 h, une créatorrhée augmentée dans trois cas sur quatre, une flore fécale normale sans lambliaze. Le poids des selles varie entre 200 et 900 g/24 h. La biopsie du grêle quatre ordres d'altérations :

A la loupe binoculaire, l'aspect des villosités normales a disparu, remplacé soit par un aspect plat, soit par un aspect en circonvolution.

Histologiquement quatre anomalies fondamentales sont observées :

- . Atrophie villositaire totale,
- . Hypertrophie des cryptes qui sont très riches en mitoses : cette hypertrophie cryptique compense l'atrophie villositaire de sorte que la hauteur totale de la muqueuse est habituellement normale.
- . Altération de l'épithélium de revêtement qui est cubique, à noyau central, infiltré de lymphocytes et souvent pluristratifié. La bordure en brosse présente des micro-villosités réduites en taille et en nombre.
- . Infiltration lymphoplasmocytaire dense du chorion intestinal.

Les signes de carence sont d'intensité variable : l'ostéomalacie se retrouve dans quatre cas (16), l'altération de l'état général est constante mais varie en intensité. L'anémie macrocytaire par carence en acide folique est retrouvée dans quatre cas (37). L'hypoprotidémie est modérée dans deux cas sur cinq. Quant aux autres tests explorant la malabsorption ils sont tous perturbés.

Le déficit en IgA :

Le dosage des immunoglobulines permet de préciser l'étiologie des troubles digestifs. On constate une carence complète en IgA dans le sérum, la salive et le liquide jéjunal. Chez notre malade l'IgA sérique est effondrée mais l'IgA salivaire est présente, cependant à un taux plus faible que la normale. On a constaté une telle dissociation (5, 34).

L'ostéomalacie :

L'ostéomalacie est une manifestation relativement rare au cours des déficits en IgA. Elle a été révélatrice dans deux cas sur vingt et un (celui de CRABBE et l'observation présente), mais tous les malades n'ont pas été explorés au point de vue osseux. Ceci s'explique par le fait que l'apparition des troubles osseux est assez tardive et dans les autres cas présentés devant la diarrhée chronique, le déficit en IgA a été systématiquement recherché. Les caractères de cette ostéomalacie, outre sa rareté, sont ceux des syndromes de malabsorption :

a/ Cliniquement :

Les douleurs sont pratiquement constantes. Elles sont d'intensité variable, allant d'algies de faible intensité facilement supportables, à des douleurs très vives et parfois ostéocopes. La topographie est assez particulière : les douleurs pelviennes ou pelvicrurales sont les plus fréquentes. Elles siègent soit à l'aine, soit en arrière dans la fesse. Ces douleurs pelviennes expliquent l'impotence et les troubles de la marche qui se fait en canard.

Les douleurs thoraciques sont fréquentes et sont réveillées par la toux.

Les douleurs des épaules rappellent celles de la périarthrite scapulo-humérale, mais sans limitation des mouvements.

Les douleurs des membres inférieurs ne sont pas rares. Elles correspondent à des irradiations ou à des fissures.

Enfin, les lombalgies et dorsalgies sans être caractéristiques sont fréquentes.

A ces douleurs osseuses spontanées se superposent des douleurs provoquées :

- . Les fractures s'observent surtout au col fémoral, sur les côtes et les clavicules,

- . Les déformations sont plus tardives et s'expriment par des aplatissements latéraux du thorax ou plus fréquemment des cyphoses ou cyphoscolioses.

- . Enfin, la tétanie particulière aux ostéomalacies par malabsorption. Elle est signalée chez une malade de MODIGLIANI (37, 20, 43).

b/ Radiologiquement :

Le tableau associe une augmentation de la transparence osseuse et des traits pseudo-fracturaires de LOOSER, MILKMAN, DEBRAY).

La transparence osseuse est difficilement appréciable car la description des signes radiologiques dans tous les cas rapportés est assez sommaire. Classiquement elle réalise un aspect flou, mais il peut exister un aspect ostéoporotique,

Les fissures osseuses sont fréquentes et se caractérisent par leur aspect et leur topographie. Souvent symétriques et bilatérales, elles se singularisent par l'atteinte électorive du bassin, de la partie supérieure et interne du fémur et de l'arc postérieur des côtes et des omoplates. L'aspect est typique. Ces fissures se traduisent par une bande claire, linéaire, et perpendiculaire à l'axe mécanique de l'os. Elles débutent par une encoche bordée de chaque côté par une petite zone de condensation.

c/ Biologiquement :

Rien ne distingue les troubles du métabolisme phosphocalcique des déficits en IgA des autres syndromes de malabsorption. La calcémie est abaissée aux environs de 70 mg/l.

Dans l'observation rapportée, le taux du calcium est de 74 mg/l, la phosphorémie autour de 35 mg/l. La calciurie est effondrée à 50 mg/24 h. Enfin, les phosphatases alcalines sont augmentées.

d/ L'histologie osseuse montre l'existence de bordure ostéoïdes et d'hyperostéoblastose. Le tissu ostéoïde non coloré par l'imprégnation argentique, est le témoin de l'absence de calcification. Ces bordures sont assez larges et entourent la travée osseuse. Leur épaisseur est importante dans les critères du diagnostic, car elle doit être supérieure à 10 microns selon FROST et FOURMAN. L'ostéoblastose se traduit par une prolifération des cellules ostéoblastiques. A côté de ces deux signes majeurs, on observe souvent des signes d'ostéoporose sous forme d'un amincissement des travées osseuses. Cet aspect a été trouvé dans notre observation. Une hyperostéodagrose peut exister et témoigne d'un hyperfonctionnement parathyroïdien.

e/ La réaction parathyroïdienne :

Les ostéomalacies d'origine digestive et à laquelle se rattachent les ostéomalacies par carence en IgA se distinguent des autres formes d'ostéomalacie par la discrétion, ou l'absence de la réaction parathyroïdienne. Dans notre observation, il y a quelques signes en faveur d'une réaction parathyroïdienne (phosphorémie à 25 mg, signes histologiques hyperostéoclastose). Cette réaction parathyroïdienne n'est retrouvée dans aucune observation de la littérature. Il est vrai

que les recherches dans ce sens sont incomplètes. Pour expliquer ce phénomène différentes hypothèses ont été avancées :

- . pour SALVESEN et BOE (40) cette fausse hypoparathyroïdie s'explique par le fait que la stéatorrhée empêcherait l'absorption d'un facteur nécessaire à la synthèse hormonale.

- . pour KLOTZ par un surmenage et un épuisement des parathyroïdes qui seraient hyperplasiées (33).

- . pour FOURMAN par une fausse hypoparathyroïdie : la stéatorrhée empêcherait la pénétration de certaines substances, notamment du magnésium nécessaire à une bonne réceptivité vis-à-vis de l'hormone parathyroïdienne (23).

- . pour RAMUSSEN et ARNAUD par la synergie parathormone-vitamine D qui existe au niveau de l'os et non au niveau du rein : l'action osseuse de la parathormone est supprimée du fait de l'absence de vitamine D ce qui explique l'hypocalcémie, l'action rénale qui ne nécessite pas de vitamine D est maintenue et la phosphorémie baisse, tandis que le taux de réabsorption du phosphore reste normal (39).

Le pronostic :

a/ Evolution :

Le pronostic de cette affection est en général favorable. Le cas de CRABBE a été suivi pendant deux ans (9). MODIGLIANI a suivi ses trois malades pendant trois ans (37). On ne constate qu'un décès par amylose, dans les autres observations la diarrhée s'est améliorée sous traitement ainsi que la malabsorption.

Dans les autres publications (2, 6, 8, 13) l'évolution n'a pas été mentionnée.

b/ Le traitement est identique à celui de la maladie coeliaque consistant en un régime sans gluten. L'évolution sous traitement est favorable : la diarrhée disparaît l'atrophie villositaire se répare. MODIGLIANI signala dans un cas la persistance d'une stéatorrhée mais qui correspondait à un régime mal suivi. Chez la malade qui est présentée ici, l'arrêt du traitement n'a pas entraîné de diarrhée. Le résultat est difficile à interpréter car la diarrhée était intermittente avant la mise en route du traitement et le recul du temps est insuffisant. Il n'a pas été fait de biopsie jéjunale de contrôle.

SYNDROME DE CATTAN ET DEBRAY

Ce groupe ne comprend que trois malades. Il s'agit de deux femmes âgées respectivement de 68 ans et de 28 ans et d'un homme de 48 ans (10, 27).

Les circonstances du diagnostic : pour l'une (10) c'est à l'occasion d'une ostéomalacie ; pour le second d'une diarrhée chronique ; pour le troisième d'une diarrhée cachectisante.

L'altération de l'état général est importante pour l'une (27) et inexistante chez la malade de CATTAN.

La diarrhée est importante. Le poids des selles varie entre 600 et 1 800 g ; elles sont nombreuses et grasses. Les coprocultures montrent une pullulation microbienne (staphylocoque) et une lambliaose.

La malabsorption est importante.

HADCHOUËL note une hyperplasie nodulaire lymphoïde chez ces deux malades.

Les études histologiques de la muqueuse intestinale montre peu d'altération : les villosités sont modérément atteintes avec une infiltration inflammatoire, surtout de type lymphocytaire et éosinophile. Il existe une absence quasi-totale de plasmocytes.

L'immunoélectrophorèse objective une carence isolée en IgA dans le sérum et la salive. L'immunohistochimie constate au niveau des plasmocytes :

- . une grande pauvreté de cellules à IgA,
- . une richesse particulière des cellules à IgM,
- . une augmentation nette des cellules à IgG.

Il existe une surinfection massive à tous les niveaux de prélèvement du liquide intestinal.

Le traitement de ce syndrome repose sur une antibiothérapie à large spectre par voie orale. CATTAN constate qu'il y a une nette amélioration mais qu'il persiste une diarrhée (10), HADCHOUËL note que les recrudescences diarrhéiques correspondent à une surinfection intestinale (27).

Dans les deux observations de HADCHOUËL, il n'est pas mentionné le devenir de ces malades à long terme (27).

La malade de CATTAN (9) a été suivie pendant huit ans. Sa dernière biopsie de muqueuse du grêle faite en 1970 est normale.

A signaler que dans ce syndrome, il existe un long passé d'infections rhinopharyngées et bronchiques à répétition.

COMMENTAIRE

L'observation présentée semble pouvoir être rangée dans le syndrome de CRABBE. En effet, il existe un syndrome de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale. D'autre part, la malade présente un déficit isolé en immunoglobuline A sérique. Enfin, on ne note pas d'antécédents d'infection à répétitions. Il faut remarquer cependant dans cette observation que :

- . Le taux d'IgA salivaire est presque normal, ce qui a été rapporté déjà par BELLANTI et MAC FARLIN (4, 34). Mais cette notion n'a jamais été mentionnée dans aucun des cas publiés concernant le syndrome de CRABBE.

- . L'épreuve du régime sans gluten n'a pu être poursuivie, et l'amélioration de l'atrophie villositaire n'a donc pas pu être vérifiée.

- . La présence d'anticorps anti-IgA source de choc aux tentatives de transfusion: AMMAN et HONG (1) notent la présence de tels anticorps dans 40 % des cas de déficit isolé en IgA.

- . Le diabète insulino-prive de cette malade semble pouvoir être rattaché à l'hérédité puisque l'un des trois frères était diabétique. Dans la littérature aucune association diabète-déficit en IgA n'a été jusqu'ici décrite.

En ce qui concerne la classification de MODIGLIANI, il semble qu'elle soit trop schématique. En effet CATTAN (9) pense que la frontière entre les deux syndromes n'est pas aussi nette car :

Bien que dans l'observation présentée par cet auteur l'atrophie villositaire n'est pas totale, elle existe cependant :

D'autre part, le régime sans gluten institué par CRABBE n'a entraîné qu'une modeste amélioration de l'état de la muqueuse, contrastant avec une nette rétrocession des signes de la malabsorption.

CATTAN se demande si dans les deux syndromes le régime sans gluten n'aurait pas donné les mêmes résultats, et si le traitement par une antibiothérapie à large spectre par voie orale n'aurait pas abouti à une disparition complète de l'atrophie villositaire, comme il l'a été constaté dans son observation.

En conclusion : les observations de CRABBE et CATTAN se distinguent par quelques nuances (cf. tableau).

Notre malade semble plutôt répondre au syndrome de CRABBE.

	Syndrome de CATTAN	Syndrome de CRABBE
Diarrhée	+++	+++
Infections à répétition	++	0
Ostéomalacie	++	++
Pullulation microbienne Lamblase	+++	0
Déficit en IgA sérique	+++	+++
Déficit en IgA sécrétoire	+++	+++
Atrophie villositaire	+	+++
Antibiothérapie orale	+++	0
Régime sans gluten	0	++

PHYSIOPATHOLOGIE

Depuis longtemps, la fréquence des troubles intestinaux au cours des agammaglobulinémies avait attiré l'attention. De multiples recherches ont tenté de trouver le lien entre la carence immunitaire et l'entéropathie. A propos des carences en IgA, différentes hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour expliquer l'atrophie villositaire, la diarrhée et la malabsorption.

. L'atrophie villositaire :

L'hypothèse selon laquelle la carence immunitaire serait responsable de l'atrophie villositaire a été avancée par CRABBE (14). En effet, cet auteur, grâce aux études immunochimiques, a montré que le chorion de la muqueuse intestinale était très riche en plasmocytes sécrétant l'IgA. Cette immunoglobuline représente probablement la protection de la muqueuse vis-à-vis des agressions. En l'absence de cette immunoglobuline, la muqueuse serait exposée aux agressions antigéniques alimentaires, bactériennes et virales, aboutissant à la longue à une atrophie plus ou moins complète des villosités. Mais cette interprétation n'explique pas qu'il existe des sujets carencés en IgA sécrétoire ne présentant aucun trouble digestif. On peut supposer qu'il y a une suppléance de l'IgM comme en atteste son augmentation sensible (10, 45). D'autre part, l'atrophie villositaire manque fréquemment dans les carences globales : ici aucune suppléance n'est possible. HUET et collaborateurs pensent que l'immunité cellulaire compenserait l'immunité humorale défaillante, compensation dont témoignerait la richesse du chorion en cellules lymphocytaires (32).

L'association fréquente de maladies dites auto-immunes au cours des déficits en IgA (1) soulève la possibilité d'un processus auto-immun à l'origine de l'atrophie (32). A ce propos AMMAN et HONG (44) ont isolé des anticorps anti-membrane basale chez deux malades ayant un déficit en IgA et un syndrome coeliaque. Par ailleurs, certains arguments (31) font penser qu'il existe dans la maladie coeliaque un trouble immunitaire primitif entraînant une sécrétion d'IgA quantitativement normale, mais qualitativement anormale (32). Dans cette affection le nombre des plasmocytes à IgA est normal.

. La diarrhée :

Lorsqu'il existe une atrophie villositaire la diarrhée se comprend aisément : la malabsorption des graisses entraîne une diarrhée avec stéatorrhée. Dans le syndrome de CATTAN il n'existe pas d'atrophie villositaire pour expliquer la diarrhée.

Dans ce syndrome par contre, on note une pullulation microbienne importante et une lambliaze. On sait que dans les perturbations de la flore intra-luminale, certaines bactéries, essentiellement les anaérobies, sont capables de déconjuguer les sels biliaires empêchant par là-même l'absorption des micelles lipidiques provoquant ainsi une diarrhée avec stéatorrhée (11). A leur tour, les lipides non absorbés peuvent à leur tour subir une hydroxylation qui les rend inabsorbables, mais surtout leur confère un effet laxatif.

Dans le syndrome de CATTAN, la déconjugaison des sels biliaires n'atteint pas le seuil critique pour influencer l'absorption des lipides. Il doit exister cependant un lien entre les perturbations de la flore intestinale et la diarrhée puisque le traitement antibiotique améliore les troubles du transit. La diarrhée pourrait s'expliquer par une perturbation du métabolisme microbien des sels biliaires dans le colon, comme le suggère l'étude de la composition en sels biliaires de la bile et des selles (38).

CONCLUSION

A propos d'une observation personnelle et de vingt-et-un autres cas de la littérature de déficit sélectif en immunoglobuline A sérique et sécrétoire associé à une diarrhée chronique révélée par une ostéomalacie, nous avons essayé de préciser la fréquence et les particularités de l'ostéomalacie. Celle-ci a les caractères des ostéomalacies d'origine digestive et il faut insister sur la fréquence de la tétanie liée à l'hypocalcémie non compensée, dans la plupart des cas, par une hyperparathyroïdie secondaire.

Le cadre nosologique des carences en IgA avec atrophie villositaire a été cerné en fonction des observations rapportées simultanément par CATTAN et CRABBE dont les frontières sont intriquées, bien que certains auteurs les différencient nettement.

Enfin, les différentes hypothèses physiopathologiques proposées actuellement pour expliquer l'atrophie villositaire ont montré qu'il persiste un doute entre deux interprétations :

- . L'absence de sécrétion d'IgA sécrétoire exposerait la muqueuse aux agressions aboutissant à une atrophie de la muqueuse.

- . Les lésions villositaires seraient secondaires à des phénomènes auto-immuns.

Le traitement est lui aussi discuté puisque l'antibiothérapie à large spectre par voie orale et le régime sans gluten améliorent tous deux la diarrhée, l'atrophie villositaire et la malabsorption.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AMMAN A.J., HONG R.
Sélective IgA deficiency ; Presentation of 30 cases and a review of the littérature.
Med. Baltimore 50, 1971, 223-236.
- 2 - ASQUITH P., THOMSON R.A., COOKE W.T.
Serum immunoglobulin in adult coeliac disease.
Lancet, 1969, 2; 129-131.
- 3 - BACHMAN R.
Studies on the serum gamma A globulin level III
The frequency of gamma A globulinemia.
Scand. J. Clin. lab. invest. 1968, 17, 316.
- 4 - BELLANTI J.A.
Role of local gamma A globulins in immunity.
American. J. Dis. Child., 115, 239, 1968.
- 5 - BELLANTI and all
Ataxia telangiectasia immunologic and urologic studies
of serum and respiratory secretion.
Pediatrics, 37 : 924, 1966.
- 6 - BJERNULF A., JOHANSSON S.G.O., PARROW A.
4 cases of immunoglobulin A deficiency.
Med. Chir. Dig. 1972, I, 161.
- 7 - BOCKUS
Malabsorption
Gastroenterology Anders Comp. Philadelphia 1964.

- 8 - BROWN W.R., BUTTERFIELD D.G., TADA T.
Clinical and immunologie studies of patients with
immunoglobulines deficiencies and gastrointestinal disorders
(Abstract);
Gastroenterology, 58, 930, 1970.
- 9 - CATTAN D.
Malabsorption et carence immunitaire.
Ann. Gastroenterol. et d'hépatol. 1972, 8, (5), 459-480.
- 10 - CATTAN D., DEBRAY C.
Duodénojéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire
subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée.
Ostéomalacie révélatrice.
Carence isolée en gamma A globuline sérique et salivaire.
Etude histologique et immunohistologique des muqueuses digestives.
Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS 1966, 117, 177-196.
- 11 - CERF M., CRESPON B.
Les pullulations bactériennes intraluminales.
Rev. Prat., 1973, 23, 43, 3781-3790.
- 12 - CERF M., HANSEN M.
Phénomènes immunitaires en pathologie intestinale.
Rev. Prat. 1972, 22, 14, 2235-2246.
- 13 - CLAMAN H.N., MERRIL D.A., PEAKMAN O., ROBINSON A.
Isolated severe gamma A deficiency immunoglobulin levels,
clinical disorders and chromosom studies.
J. Lab. Clin. Med. 1970, 75, 305-315.
- 14 - CRABBE P.A.
Signification du tissu lymphoïde des muqueuses digestives.
Thèse Bruxelles Arscia, Bruxelles et Maloines Paris 1967.
- 15 - CRABBE P.A.
La muqueuse intestinale : un organe lymphoïde.
Rev. Med. Fr. 1969, 4, n° 4, 161-166.

- 16 - CRABBE P.A., HEREMANS J.F.,
Selective IgA deficiency with steatorrhea ; a new syndrome.
American. J. Med., 1967, 42, 319-326.
- 17 - CRABBE P.A., HEREMANS J.F.
Lack of gamma A immunoglobulin in serum of the steatorrhea
GUT., 7, 119-127, 1966.
- 18 - CRABBE P.A., NASH D.R., BAZIN H., EYSEN H., HEREMANS J.F.
Studies on the immunoglobulin of the mouse intestinal secretion.
Pros. XI Interat. Cong. Microbiol. Standart MILAN 1968.
- 19 - DEBRAY C., CERF M., VILLAUMEY J.
Ostéomalacie et entéropathie au gluten.
Rev. Rhumatol., 1968, Juin, 303-310.
- 20 - de SEZE S., DREYFUS P., SELMES J.
Démínéralisations osseuses et affections du tube digestif
de l'adulte.
Cahiers du Collège de Med. (Europa Medica) 1969, 10 (20), 663-670.
- 21 - DUBOIS R.S., ROY C.C., MERRIL D.A., CLAMAN H.N.
Intestinal diseases in children with immun deficiencies (Abstract)
4ème Congrès Mondial de Gastro-Entérologie de COPENHAGUE 1970.
P. Riis, P. Anthomisen, H. Baden éditeurs.
- 22 - EIDELMAN S., DAVIS S./D., LAGUNOFF D., RUBIN C.E.
The relationship between intestinal plasma cells and serum
immunoglobulin (IgA) in man (Abstract).
J. Clin. Invest., 45, 1003- 1966.
- 23 - FOURMAN and all
Parathyroïd fonction in steatorrhea with osteomalacia.
Schweiz Med. WCHR, 1964, 94, 886-891.

- 24 - GITLIN D., CROSS P.A.M., TANEWAY C.A.
The gammaglobulines and their clinical significance II.
Hypogammaglobulinemia.
New. Engl. J. Med., 260, 72, 1959.
- 25 - GRISCELLI G.
Classification de syndromes de déficit immunitaire primitif.
Immex, 1970, 1, 45-56.
- 26 - GROSS E.
Accidents anaphylactiques dus à un anticorps anti-IgA chez un
sujet a-gammaglobulinémique A.
Thèse Paris 1971.
- 27 - HADCHOUËL P., BONNEVILLE B., CAROLI P.E., CAROLI J.
Entéropathie et hypogammaglobulinémie.
Rev. Mal. du foie, 1969, 44, n° 4, 167-178.
- 28 - HEREMANS J.F.
Immunoglobulin formation and function in different tissues.
Current. copies in Microbiol., 1968, 45, 132.
- 29 - HEREMANS P.E., HUIZENGA K.A., HOFFMAN H.N., BROWN A.L.,
MARKOWITZ H.
Dysagammaglobulinemia associated with nodular lymphoid
hyperplasia of the small intestines.
American. J. Med, 40, 78-89, 1966.
- 30 - HOBBS J.R.
Immune imbalance in dysagammaglobulinemia type IV.
Lancet 1968, I, 110-114.
- 31 - HOBBS J.R., HEPNER G.W.
Deficiency of gammaglobulin in coeliac disease.
Lancet, 1968, I, 217-220.

- 32 - HUET P.M., MODIGLIANI R., BOGNEL J.C., RAMBAUD J.C.,
HIRSCHMARIE H., BERNIER J.J.
Diarrhée et déficit en immunoglobulines.
Path. Biol. 20, n° 15, 16/17, 182, 661-680.
- 33 - KLOTZ H.P. and all
La fonction thyroïdienne et l'intérêt de la magnésémie dans
les syndromes de malabsorption.
Sem. Hôp. PARIS 1966, 427, 3118-3122.
- 34 - MAC FARLIN and all
Immunoglobulin A production in ataxia telengectasia.
Sciences, 150 : 1175-, 1965.
- 35 - MICHEL F.B., d'HINTERLAND, PINEL A.M., DUSSOURD C., SERRE H.
Rôles biologiques des IgA sécrétoires de l'appareil respiratoire.
Rev. J. Mal. Resp. 1973, 1, n° 9, 913-922.
- 36 - MODIGLIANI R., BERNIER J.J., RAMBAUD J.C.
Diarrhée et pathologie du système immunitaire intestinal.
Rev. Prat., 1973, 23, 43, 3811-3833.
- 37 - MODIGLIANI R., HUET P.M., BOGNEL J.C., RAMBAUD J.C., BOGNEL C.,
HIRSCHMARIE H., BERNIER J.J.
Entéropathie et carence sélective en IgA. A propos de
nouvelles observations (3).
Ann. Med. Inter., 1971, 122, 925-930.
- 38 - MODIGLIANI R. et coll.
Nature et mécanisme de la diarrhée dans les hypogammaglobulinémies
globales primitives des adultes.
9ème Congrès Inter. de Gastroenterol. 1972, 61, 6/7, 99, Paris.
- 39 - RAMUSSEN H., ARNAUD C.
Parathyroïd hormone and vit D. L'osteomalacie.
Symp. publié par HIOCO, 1967.

- 40 - SALVESEN H.A., BOE J.
Osteomalacia and sprue.
Acta Med. Scand. 1953, 146, 290-299.
- 41 - SOUTH M.A. and all.
Tae IgA system II. The clinical signifiance of IgA deficiency :
studies in patients with agammaglobulinemia and atawia telen-
giectasia.
American. J. Med. 44, 168-178.
- 42 - VAERMAN J.P., CRABBE P.A., NASH D.R., HEREMANS J.F.
Quantitative and immunohistochemical studies on dog's
immunoglobulins.
Proc. XI, Internat. Cong. Microbiol. standart, Milan 1968.
- 43 - VIGNON G., PANSU U., CHAPUY P.
Les ostéoses décalcifiantes des malabsorptions de l'adulte.
Rev. Rhum. 1969, 36, 663-671.
- 44 - AMMAN A.J., HONG R.
Unique antibody to basement membrane in patients with selective
IgA deficiency and coeliac disease.
Lancet, 1971, I, 1264.
- 45 - BULL D.M., TOMASI T.B. Jr
Deficiency of immunoglobuline A intestinal disease.
Gastroenterology. 54, 313-320, 1968.

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence de la délibération du
Conseil d'Université
en date du 14 décembre 1973
Le Président de l'Université de CAEN,

